



TITLE:

表在性膀胱癌再発予防の臨床的研究 --Bleomycin膀胱注および  
Bestatin併用比較試験成績の各種統計解析による検討--

AUTHOR(S):

熊本, 悦明; 塚本, 泰司; 田宮, 高宏; 高塚, 慶次; 古屋,  
聖児; 横山, 英二; 本間, 昭雄; ... 西尾, 彰; 菊地, 浩吉;  
三宅, 浩次

---

CITATION:

熊本, 悦明 ...[et al]. 表在性膀胱癌再発予防の臨床的研究 --Bleomycin膀胱注および  
Bestatin併用比較試験成績の各種統計解析による検討--. 泌尿器科紀要 1985, 31(10): 1861-  
1883

ISSUE DATE:

1985-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118618>

RIGHT:

## 表在性膀胱癌再発予防の臨床的研究

—Bleomycin 膀注および Bestatin 併用比較

試験成績の各種統計解析による検討—

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）

熊本 悦明・塚本 泰司

砂川市立病院泌尿器科（部長：田宮高宏）

田宮 高宏・高塚 慶次

北見赤十字病院泌尿器科（部長：横山英二）

古屋 聖児・横山 英二

旭川赤十字病院泌尿器科（部長：本間昭雄）

本間 昭雄・青山 龍生

東札幌三樹会病院泌尿器科（院長：丹田 均）

丹田 均・加藤 修爾

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科（部長：井川欣市）

井川 欣市・生垣 舜二

王子総合病院泌尿器科（科長：江夏朝松）

江夏 朝松

市立室蘭総合病院泌尿器科（院長：安斎哲郎）

大村 清隆

函館五稜郭病院泌尿器科（科長：鳥居恒明）

鳥居 恒明・藤田 征隆

市立酒田病院泌尿器科（部長：水戸部勝幸）

水戸部勝幸・西尾 彰

札幌医科大学病理学教室（主任：菊地浩吉教授）

菊地 浩吉

札幌医科大学公衆衛生学教室（主任：三宅浩次教授）

三宅 浩次

CLINICAL RESEARCH ON PREVENTION OF RECURRENCE  
OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER—COMPARATIVE STUDY ON CLINICAL EFFICACY OF  
BLEOMYCIN INTRAVESICAL INSTILLATION AND BESTATIN—

Yoshiaki KUMAMOTO and Taiji TSUKAMOTO

*From the Department of Urology, Sapporo Medical College*

Takahiro TAMIYA and Keiji TAKATSUKA

*From the Department of Urology, Sunagawa City Hospital*

Seiji FURUYA and Eiji YOKOYAMA

*From the Department of Urology, Kitami Red Cross Hospital*

Akio HONMA and Tatsuo AOYAMA

*From the Department of Urology, Asahigawa Red Cross Hospital*

Hitoshi TANDA and Shuji KATO

*From the Department of Urology, Higashi Sapporo Sanjukai Hospital*

Kinichi IGAWA and Shunji IKEGAKI

*From the Department of Urology, The Ground Self-Defence Force Hospital of Sapporo*

Choshyo ENATSU

*From the Department of Urology, Ohji General Hospital*

Kiyotaka OHMURA

*From the Department of Urology, Muroran City Hospital*

Tsuneaki TORII and Masataka FUJITA

*From the Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital*

Katsuyuki MITOBE and Akira NISHIO

*From the Department of Urology, Sakata City Hospital*

Kokichi KIKUCHI

*From the Department of Pathology, Sapporo Medical College*

Koji MIYAKE

*From the Department of Public Hygiene, Sapporo Medical College*

#### 1) Objectives and methods of the study

Although superficial bladder carcinoma can be surgically eliminated by TUR, recurrence is common. Various attempts have been made to prevent recurrence, but to date an excellent prophylactic method with few adverse reactions has not been established.

We conducted a clinical trial study for prophylaxis of bladder carcinoma recurrence, using intravesical instillation of bleomycin, a drug which cause little local irritation, in combination with bestatin, a recently developed immunomodulator.

Bleomycin was selected on the bases of experimental results. That is, in beagle dogs, the 1-hour intravesical instillation of bleomycin gained a drug concentration in the bladder wall of  $2.08 \mu\text{g/g}$ , which is approximately 4 times higher than that in the intravenous administration of the same dose. The above bleomycin concentration was thought enough to obtain a good clinical effect.

A total of 124 patients were randomly divided into the two treatment groups: An only bleomycin intravesical instillation group (60 mg on each treatment day) (58 patients) and a bleomycin with bestatin (60 mg per every day) group (66 patients). In the 2-year follow-up period the recurrence of bladder carcinoma in the two treatment groups was studied.

#### 2) Analysis of non-recurrence rate by life-table method and Kaplan-Meier method

The non-recurrence rate of the bladder carcinoma every three months was calculated by the life-table and Kaplan-Meier methods. The non-recurrence rate in the bleomycin group was approximately the same as the rates in adriamycin or mitomycin reported in the literature.

In the bleomycin+bestatin group, the recurrence rates at 9 months and 12 months were significantly (at  $P=0.09$  and  $P=0.08$ , respectively) lower, and in addition, even the 2-year overall non-recurrence rate curves showed a nearly significant difference ( $P=0.179$ ).

Especially in the case of papillary pedunculated tumors, the difference in the non-recurrence rate curves was almost statistically significant ( $P=0.104$ ).

The stratified analysis on the basis of various tumor factors, were as follows.

#### (1) Pathological grade

Although no differences were found in Grades 1 and 2, the bleomycin+bestatin group had a lower recurrence rate in Grade 3 cases ( $P=0.1$ ).

#### (2) Pathological stage

In the case of pathological stage pT1, the bleomycin+bestatin group had a lower recurrence rate ( $P<0.1$ ).

#### (3) Number of tumors

In single tumors, the bleomycin+bestatin group had a significantly lower recurrence rate ( $P<0.05$ ).

#### (4) Tumor size

No statistically significant differences were found in tumor size.

### 3) Investigation of recurrence rates by analysis of variance and multivariate analysis

The 2-year observation period was subdivided into 3-month periods and the recurrence rates therein were investigated. During the first observation year, the bleomycin+bestatin group had a statistically significant lower recurrence rate ( $P<0.05$ ). Although recurrence is most likely to occur during the first year after TUR, the combined therapy suppressed the recurrence rate during the first year. The analysis of variance technique revealed that the bleomycin+bestatin group had a lower recurrence rate in the case of the single tumor ( $P<0.05$ ), pT1 ( $P<0.1$ ) and G3 ( $P<0.05$ ) subgroups.

The multivariate analysis revealed that the number of tumors ( $P<0.1$ ), the pathological grade ( $P<0.1$ ), the tumor size ( $P<0.1$ ) and the administered drug ( $P<0.2$ ) had a statistically significant involvement in recurrence of the tumor. These findings indicate that, in addition to the various tumor factors, bestatin lowered tumor recurrence rate to some degree.

### 4) Adverse reactions to the test drugs

Adverse reactions which could be attributed to bleomycin were observed in 4% (5/124 patients) of the total patients. There were no subjective or objective symptoms which were thought to be caused by bestatin.

### 5) Summary

In conclusion, even bleomycin intravesical instillation had a preventive effect on recurrence of superficial bladder cancer similar to the reported efficacy of either adriamycin or mitomycin. Moreover, the combination of bestatin significantly enhanced the efficacy of bleomycin.

Especially in the first year of therapy, the superior efficacy of combination therapy was clearly seen. The preventive efficacy was particularly high in cases of superficial bladder carcinoma with an overall moderate degree of malignancy (e.g., characterized by a combination of being a single tumor, pT1 and G3).

**Key words:** Superficial bladder carcinoma, Immunochemoprophylaxis

## 緒 言

表在性膀胱癌に対しては、出現した腫瘍を経尿道的腫瘍切除術（以下 TUR と略す）にて切除しつつ再発予防処置を積極的におこない、膀胱を可能なかぎり保存してゆくというのが、現在おおかたの支持を得ている治療方針と言ってよい。

膀胱癌は発生病理から言っても“multifocal”であり<sup>1,2)</sup>、しかもそれぞれの focus で発癌の phase にずれがあるため、再発を繰り返しやすい。さらに TUR 施行時に tumor cell implantation する可能性も考えられている<sup>3)</sup>。そのため TUR で腫瘍を切除したあと、再発予防のため抗癌剤を膀胱内に注入する方法がおこなわれている。そのような局所療法は、全身の投与に比して、表在性にある癌の focus に抗癌剤がより高濃度に浸透し、かつ、全身的な副作用が少なくすむという利点はある。しかし、使用する薬

剤によっては化学的局所刺激が強いため、間歇的ながら長期間にわたり施行しなければならない治療を中止せざるをえないことが多々ある。そのため、副作用が少なく、かつ、再発予防の効果の高い薬剤をさがすことが臨床上的大きな問題点となっている。

現在までその再発予防目的で膀胱内注入に使用されている薬剤のおもなものをあげれば、thio-tepa, mitomycin c, cytosine arabinoside, carbazilquinone, adriamycin, bleomycin などがある<sup>4-6)</sup>。それらの多くは前述の局所刺激が強く、臨床使用上問題が多いが、最後の bleomycin はその局所刺激はきわめて少ないと考えられる。ただその再発予防効果に関し、厳格な検討はいまだ内外で充分おこなわれていない。そこでわれわれは bleomycin を取り上げ、比較的厳密な臨床効果の検討を試みてみた。

同時に bleomycin の制癌効果をより高めるため、biological response modifier（以下 BRM と略す）



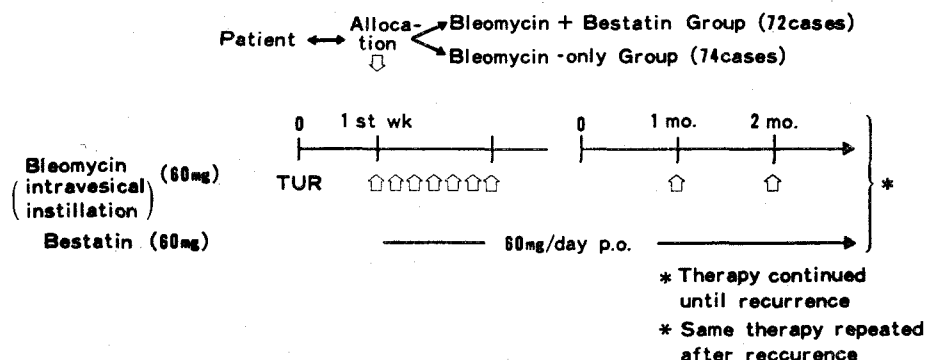


Fig. 1. Protocol for treatment of superficial bladder cancer

## 臨床的検討

### A) 対象と方法

以上の基礎的データから、膀胱内注入でかなり高い bleomycin の膀胱組織内濃度が得られることが確認されたわけである。その事実が実際の臨床で、どの程度腫瘍再発予防効果と結びつくかを検討した。

#### a) 対象

検討対象症例は本研究に参加した10施設に1980年1月1日以降1983年6月1日までに来院した膀胱患者でつぎの条件を満たすものとした。

#### イ) 初回治療症例

ロ) 病理組織学的に移行上皮癌と診断された表在性膀胱癌で pathological stage pTa, pT1, pT2 (泌尿器科, 病理膀胱癌取扱い規約, 第1版) と診断された症例。ただし, pT2 は TUR で充分切除しえたかと判定されたものに限った。

ただし以下の条件に該当する症例は再発予後検討から除外した。

- イ) TUR 施行後, 切除不十分と確認された例
- ロ) 他の悪性腫瘍のある例
- ハ) 重篤な心・肺・肝・腎機能障害を有する例
- ニ) 重篤な骨髄障害を有する例
- ホ) 自己免疫疾患を有する例

#### b) 割付け

TUR 施行後, 切除腫瘍の病理所見で検討対象条件を満たしている症例を封筒法による無作為割付けにて, 初回 bleomycin 膀胱内注入療法開始時に各施設内で開封担当者により Bestatin 投与群または非投与群に割付けた。

#### c) 試験薬剤および投与方法

Bleomycin は bleomycin hydrochloride (凍結乾燥) を用時生理食塩水に溶解し用いた。

Bestatin は1カプセル 30 mg を含有する白色の硬

カプセル剤を使用した。

それら薬剤の投与は Fig. 1 に示される治療スケジュールにしたがい施行された。

なお両薬剤の具体的な投与法はつぎのごとくである。

《Bleomycin 膀胱内注入療法》TUR 施行後, 1週間前後より bleomycin 60 mg/日, 7日間連続膀胱内注入をおこなった。(以下連続膀胱注と略す)。その後は1カ月ごとに1回 bleomycin 60 mg の膀胱内注入を間歇膀胱内注入療法として2年間反復施行した。(以下間歇膀胱注と略す)。

なお, 膀胱内への注入は, 生理食塩水 20 ml に bleomycin 60mg を溶解し, 注入後2〜3時間は排尿を禁じ膀胱内に保持させた。

《Bestatin 投与方法》Bestatin は TUR 施行後, bleomycin 初回膀胱内注入療法開始とともに1日1回, 2カプセル, 60 mg を朝食前連日内服させた(以後 Bestatin 使用群を bleomycin+Bestatin 併用群と, また bleomycin の膀胱内注入のみをおこなった群を bleomycin 単独群と略す)。

なお, 膀胱癌の進展に影響をおよぼす可能性のある薬剤(抗癌剤, 免疫療法剤, glucarolacton など)との併用は避けた。

#### d) 腫瘍再発の検討

follow-up 期間中は3カ月ごとに膀胱鏡検査を施行し再発をチェックした。また尿中尿路剝離細胞の細胞病理学的検査も同時に施行した。腫瘍再発を見た場合は, TUR にて切除し, 病理組織学的に再発を確認した。

なお, 再発の確定した症例でも再び初回治療スケジュール (TUR, Bleomycin 連続膀胱注, 1カ月ごとの bleomycin 間歇膀胱注) を反復し, follow-up した。もちろん Bestatin 併用群においては Bestatin の投

薬を継続した。

ただし、他の治療が必要と考えられた症例はその時点で本治験より脱落とし、他の治療法に変更した。

なお、経過観察期間は TUR 施行日より最終確認日（経過観察終了日にもっとも近い内視鏡検査をおこなった日）までとした。検討最終観察日は1984年1月29日であった。

#### e) 病理学的診断

初診時および再発時 TUR 切除標本の病理学的診断は病理学担当の菊地（札幌医科大学病理学教室）によりすべて一括しておこなった。

#### f) 臨床検査

臨床検査は以下の項目につき適宜、治療開始前、TUR 後、退院時、1カ月後、その後3カ月間隔にて24カ月まで観察した。

血液学的検査の項目は赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画および血小板数である。血液生化学的検査項目は血清総蛋白、A/G、Al-P、GOT、GPT、LDH、BUN およびクレアチニンである。尿検査項目は色調、赤血球数、白血球数、糖および蛋白である。また免疫学的検査項目は PPD 皮内反応、リンパ球数、可能であればT細胞数およびB細胞数とした。なお胸部レント線、必要に応じ肺活量検査を施行した。

#### g) 副作用の検討

副作用と思われる症状および所見が見られた場合、経過、処置、転帰の詳細な主治医記録に基づき、判定委員会にて副作用や否やの判定をおこなった。

#### h) 症例の取扱いおよび解析

除外、脱落症例の決定および規約違反などの症例の取り扱いについては治験終了後、本治験の世話人およびコントローラー、病理組織診断担当者を含む判定委員会にて決定し、全症例を固定した後、統計学的解析

を実施した。

背景因子の計数値データの解析は  $\chi^2$  検定、計量値データについては Student の t 検定および Welch の検定を用いた。

再発に関するデータ解析はつぎの3つの方法による。

① 初回再発に関しては、Kaplan-Meier 法 (Kap. Mei. 法)、Life table 法でも同様に検討をおこなった。

それぞれを Greenwood 法 (Gre. Woo. 法) により各観察期間ごとの区間検定をおこなった。また別に両治療群の非再発率曲線間の全体を通じて有意差を、Generalized Wilcoxon 法 (以下 Gen. Wil. 法) および Cox-Mantel 法 (以下 Cox Man. 法) により有意差検定をおこなった。

② 再発回数に関しては分散分析法による。観察期間を3カ月に細分し、その各観察ブロックごとの再発回数を算出した。そのさい、全症例を2年間観察したとして、2年未満に症例については未観察期間の再発回数を推定算出するため、欠測データ算出法により推定補填した。

③ 再発そのものに寄与すると考えられる主要要因につき、「林の数量化理論Ⅰ類」による多変量解析法によりそれぞれの寄与度分析をおこなった<sup>9)</sup>。

臨床検査値のデータ解析は t-検定および Welch の検定をおこなった。

#### B) 臨床成績

##### a) 解析対象症例とその背景因子の検討 (Table 2, 3)

本治験の登録症例は146例であり、そのうち Table 2 に示した理由により22例が除外対象となった。そのため、再発予防効果判定の解析は、上記除外例を除いた124例 (bleomycin 単独群58例, bleomycin+Be-

Table 2. Patient data

Registered Cases		146
Excluded Cases		22
Reasons for Exclusion	Not superficial cancer	2
	Not first therapy	3
	Non-transitional carcinoma	2
	Higher than stage B <sub>1</sub> (unresectable pT <sub>2</sub> )	1
	Incomplete tumor resection	1
	Insufficient no. of intravesical instillations	1
	No post-TUR cystoscopic examination	4
	Multiple cancers	8
Analyzed Cases		124

Table 3. Patient background factors

Background Factor		Group	Bleomycin +Bestatin	Bleomycin only	Total	Background Factor		Group	Bleomycin +Bestatin	Bleomycin only	Total
Sex	Total		66	58	124	Surface Properties	Not ulcerated		56	55	111
	Male		51	49	100		Ulcerated		3	1	4
	Female		15	9	24		Not recorded		7	2	9
Age	1~49		10	8	18	No. of Days of Endoscopic Observation	93~180		0	5	5
	50~59		25	17	42		181~365		11	9	20
	60~69		23	19	42		366~545		13	9	22
	70~86		8	14	22		546~730		42	35	77
	Mean		59.4	60.8			Mean		584.9	550.0	
	S.D.		9.7	11.6			S.D.		184.7	209.2	
Pathological Grade	G1		19	23	42	No. of Consecutive Intravesical Institutions	7 (7 days X 1)		53	39	92
	G2		31	25	56		8 (8 days X 1)		1	1	2
	G3		16	10	26		10 (7 days X 1, 3 days X 1)		1	0	1
Pathological Stage	pTa		19	20	39	No. of Days of Intravesical Administration	14 (7 days X 2)		5	15	20
	pT <sub>1</sub>		42	33	75		21 (7 days X 3)		6	3	9
	pT <sub>2</sub> (resectable)		5	5	10		Mean		8.86	9.55	
Number of Tumors	1		42	42	84	No. of Intermit- tent Intravesical Institutions	S.D.		4.30	4.07	
	2~4		15	13	28		1~6		10	9	19
	5~		9	3	12		7~12		12	12	24
Tumor Size	1 cm >		19	20	39	No. of Days of Intravesical Administration	13~18		18	12	30
	1~3 cm		39	28	67		19~24		26	25	51
	3 cm <		8	10	18		Mean		15.2	15.2	
							S.D.		6.3	6.7	
Growth Patterns	Papillary pedunculated		51	48	99	No. of Days of Intravesical Administration	0		0	58	
	Nonpapillary pedunculated		2	1	3		30~180		4	0	
	Papillary wide basic		6	4	10		181~365		10	0	
	Nonpapillary wide basic		2	4	6		366~545		11	0	
	Papillary pedunculated & nonpapillary pedunculated		1	0	1		546~730		41	0	
	Papillary pedunculated & nonpapillary wide basic		1	0	1		Mean		548.0		
Surrounding Mucosa	Unclear		3	1	4		S.D.		191.8		
	Unchanged		51	47	98	N.S. : P ≥ 0.05					
	Graunlated or papular swelling		1	3	4	No. of Days of Intravesical Administration	30~180		4	0	
	Hypervascularity		2	3	5		181~365		10	0	
	Redness		3	3	6		366~545		11	0	
	Hypervascularity & redness		1	0	1		546~730		41	0	
	Not recorded		8	2	10		Mean		548.0		

statin 併用群66例)についておこなった。

効果判定解析の対象となった124例の試験開始時における患者背景因子を検討するとともに、両治療群間の有意差検定をおこなった。その結果をTable 3に示した(以下、報告で使用する内視鏡所見および病理所見の記載はすべて、泌尿器科・病理膀胱癌取扱い規約第1版に従った)。

性、年齢、病理判定としての異型度および深達度、内視鏡所見としての腫瘍の数、大きさ、増殖様式、表面の性状、周囲粘膜の変化には両群間の差がなかった。

また、両群の内視鏡観察期間および基礎治療としてのbleomycin 間歇膀胱注回数に差は認められなかった。しかし、連続膀胱注施行回数は再発回数すなわち延再発例数に相当するわけで、後述するように再発の多かったbleomycin 単独群のほうが当然のことながら有意に多くなっていた。

b) 初回再発に関する検討 (Kaplan-Meier 法およびLife table 法) (Fig. 2, 3)

Bleomycin 単独群(58例)と bleomycin+Bestatin 併用群 (66例)それぞれにおける初回再発を対象に、両群間の非再発率を Kaplan-Meier 法により算出し、Fig. 2 のごとく図示した。

それを Gre. Wo. 法により区間検定をおこなったところ、12カ月目において bleomycin+Bestatin 併用群の非再発率81%、bleomycin 単独群 67%と、併用群が有意の傾向をもって (P=0.08) 非再発率が高いという結果となった。また、24カ月後における非再発率は bleomycin+Bestatin 併用群で72%、bleomycin 単独群では62%と10%の差であった。

また、Life table 法にて、非再発率曲線を書いて両治療群間で有意差検定をおこなったが (Fig. 3), 上述の Kaplan-Meier 法による非再発率曲線でおこな



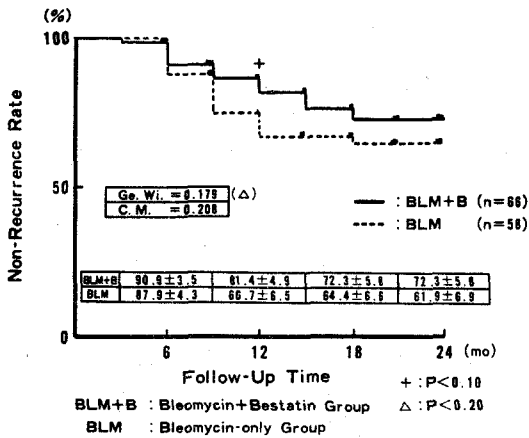


Fig. 2. Non-recurrence rate of superficial bladder cancer (124 cases)  
[analyzed by Kaplan-Meier method]

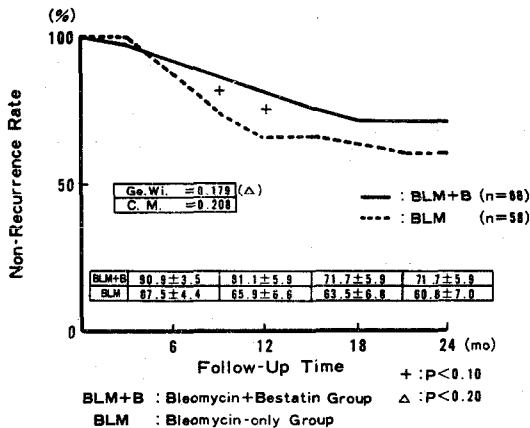


Fig. 3. Non-recurrence rate of superficial bladder cancer (124 cases)  
[analyzed by life-table method]

った検定結果とほとんど同じであった。

なお、確実に2年間 follow-up した症例に限って、実際の非再発率を算出してみたが、bleomycin+Bestatin 併用群86% (4/29) で、bleomycin 単独群75% (5/20) となり、やはり bleomycin+Bestatin 併用群の方が11%の差で非再発率が高かった。

c) 背景要因層別による初回再発の検討 (Kaplan-Meier 法)

解析対象となった124例を細かく各要因に層別し、bleomycin+Bestatin 併用群と、bleomycin 単独群で非再発率を解析したところ、より明確な差がかなりの部分で検出されたので以下に示す。なお、非再発率曲線は Kaplan-Meier 法と Life table 法とでほと

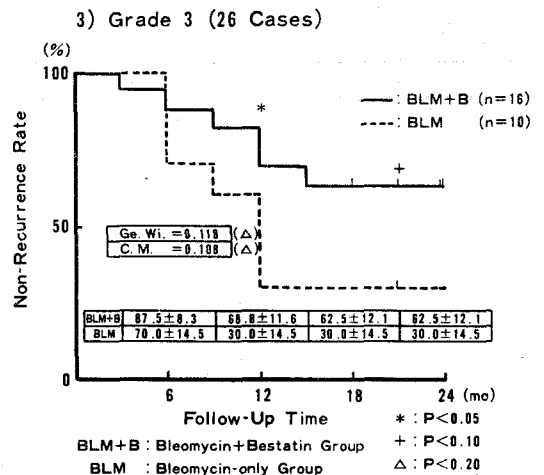
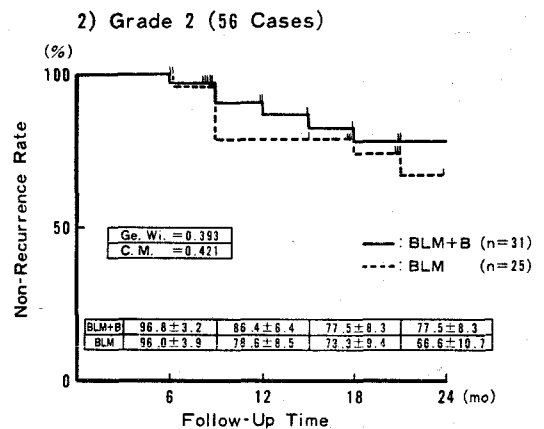
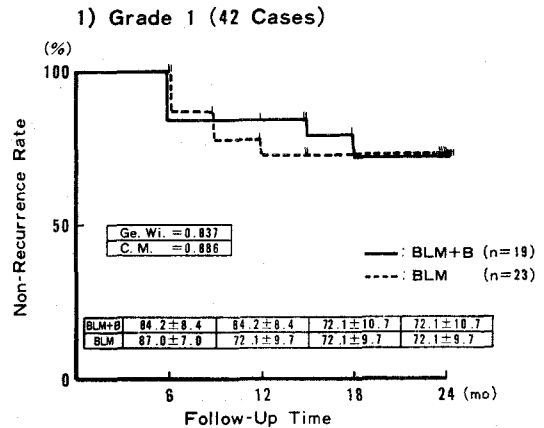


Fig. 4. Non-recurrence rate as function of pathological grade

んど差がないので以下において、前者のみにて検討した。

i) 異型度別初回再発の検討 (Fig. 4)

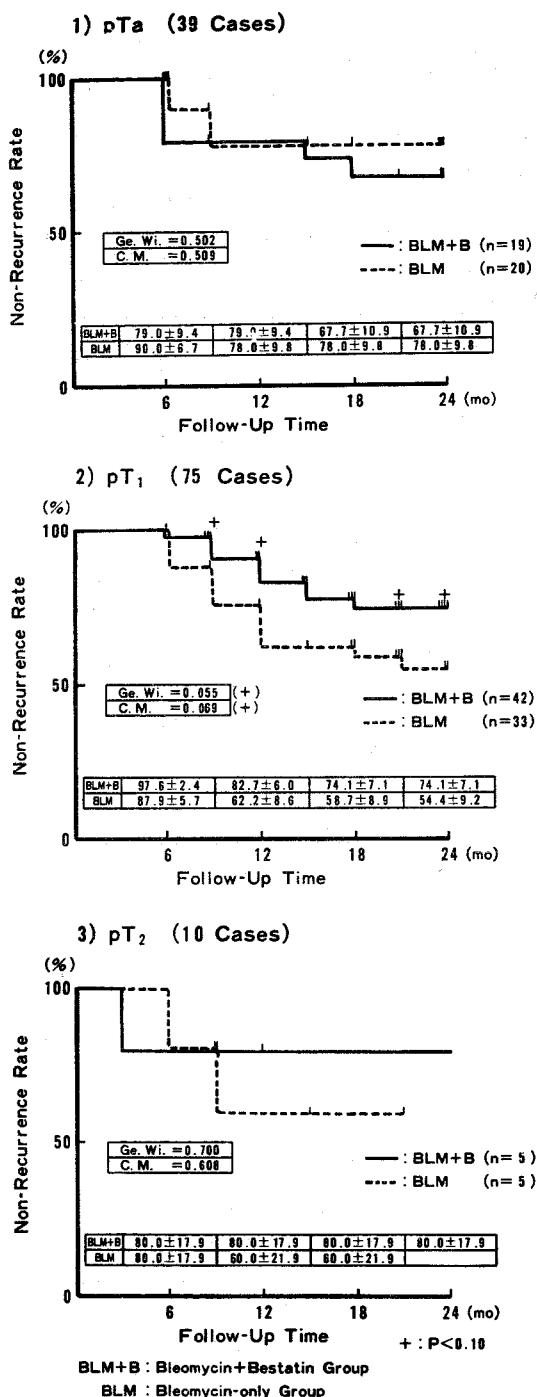


Fig. 5. Non-recurrence rate as function of pathological stage

Fig. 4 に示されるように Grade 1 (以下 G1 とする), Grade 2 (以下 G2 とする) および Grade 3 (以下 G3 とする) では両治療群間の非再発率曲線に

有意の差は検出できなかった。

しかし、《G3》では両群間の差は  $p=0.108$  (Cox. Man. 法) と有意に近く、しかも区間検定において12カ月目に ( $P<0.05$ ), また24カ月目に ( $P<0.1$ ) と bleomycin+Bestatin 併用群が非再発率が有意に高くなっていた。

Bleomycin+Bestatin 併用群内では、G1, G2, G3 の3群間に差は認められなかった。しかし、bleomycin 単独群における G1, G2, G3 群間では、G1, G2 間では差はなかったが、それら G1 と G3, G2 と G3 それぞれの群間に  $P=0.06$ ,  $P=0.03$  と非再発率にひらきがあり、G3 の非再発率が有意に低くなっていた。これは併用群が高異型度群 G3 で再発を抑制する作用が強く出たためと考えられる。

#### ii) 深達度別初回再発の検討 (Fig. 5)

pTa, pT<sub>1</sub> および pT<sub>2</sub> に深達度を層別し、それぞれにおいて両治療群の非再発率曲線を比較した (Fig. 5)。

《pTa》では両群間に差を認めることはできなかった。

《pT<sub>1</sub>》では全期間を通じて bleomycin+Bestatin 併用群に非再発率が高い結果 (Gen. Wil. 法:  $P=0.06$ , Cox. Man. 法:  $P=0.07$ ) を認めた。区間検定でも9, 12, 21および24カ月目で、それぞれ bleomycin+Bestatin 併用群が  $P<0.1$  で非再発率が高いと言う成績を得ている。

《TUR-resectable pT<sub>2</sub>》の症例では、全体で10例と少数であり、bleomycin+Bestatin 併用群、bleomycin 単独群との非再発率には有意差が認められなかった。

Bleomycin+Bestatin 併用群間では、pTa, pT<sub>1</sub>, pT<sub>2</sub> 間でほとんど差はなかったが、bleomycin 単独群では、pTa に比して、pT<sub>1</sub> および pT<sub>2</sub> が非再発率曲線の下向が目立っていた。

#### iii) 腫瘍数別初回再発の検討 (Fig. 6)

Fig. 6 に示されるように単発症例 (bleomycin+Bestatin 併用群42例, bleomycin 単独群42例) では全期間を通じての併用群が顕著な有意差で非再発率が高いことが認められている。 (Gen. Wil. 法:  $P<0.05$ )

また、区間検定においても同様に9および12カ月目でそれぞれかなり有意に ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) bleomycin+Bestatin 併用群の非再発率が高かった。すなわち、bleomycin+Bestatin 併用群の24カ月目の非再発率は82%ときわめて高く、これに対して bleomycin 単独群は64%となっており、両群間に18

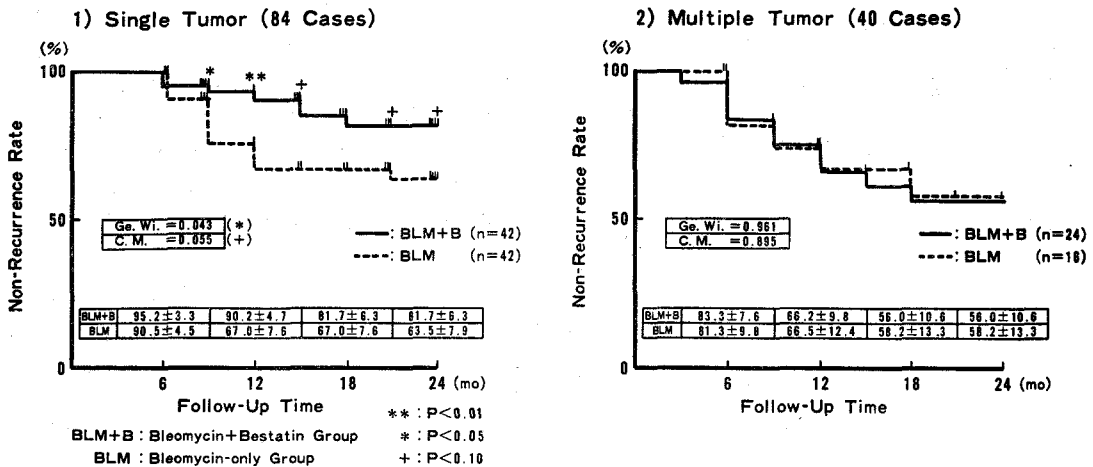


Fig. 6. Non-recurrence rate as function of number of tumors

％の差が認められた。

いっぽう、多発例の非再発率は両群とも24カ月目でそれぞれ56％、58％と悪く、治療成績に差は認められなかった。

また、別に各治療群内で比較してみると、bleomycin+Bestatin 併用群では単発群の非再発率が有意に (Gen. Wil 法  $P=0.02$ ) 高くなっているが、bleomycin 単独群ではまったく単発、多発間で差は認められなかった。

#### iv) 腫瘍の大きさ別初回再発の検討 (Fig. 7)

腫瘍の大きさを直径 1 cm 未満、1~3 cm、3 cm 以上に層別し、両群の比較をおこなった。Fig. 7 に示すように、どの腫瘍の大きさでも両治療群間に差は認められなかった。しかしそれぞれの群の中での24カ月目の非再発率を大きさ別で比較すると大きさが大きくなるにしたがい低くなる傾向があり、たとえば bleomycin+Bestatin 併用群ではそれぞれ83.9％、68.5％、60.0％であり、bleomycin 単独群ではそれぞれ73.3％、61.8％、40.0％となっていた。併用群が、有意差はないが、全体として非再発率が高いような傾向は認められている。

#### v) 乳頭状有茎腫瘍のみにおける初回再発の検討 (Fig. 8)

これまで述べてきた解析は、増殖様式に関係なくすべての膀胱腫瘍をまとめた検討であったが、TURでの完全切除がもっとも期待できる乳頭状有茎症例 (99例) での成績のほうがより有意差が期待できるのではないかと考え、それら症例のみに限定して初回再発を対象に非再発率を検討してみた。

Fig. 8-1 に示したように、両治療群間での非再発

率曲線での Gen. Wil. 法による検定では  $P=0.104$  であった。また、区間検定においても9および12カ月目で差が認められた ( $P<0.10$ )。

つぎに、層別解析を深達度 (Fig. 8-2) および腫瘍数 (Fig. 8-3) でおこなった結果、bleomycin+Bestatin 併用群の非再発率のほうが《pT1》で  $P=0.037$ 、《単発》で  $P=0.044$  と Gen. Wil. 法検定で有意に高かった。また、区間検定でも両治療群間でかなり顕著な差を検出することができた。

さらに、単発で pT1 の症例 (Fig. 8-4) に限定すると症例数は bleomycin+Bestatin 併用群 22例、bleomycin 単独群 18例と両群とも3分の1に症例数は減少するが、非再発率曲線における Gen. Wil. 法検定で  $P=0.020$  と両治療群間に著明な有意差が検出された。

#### d) 再発回数に関する検討 (分散分析法) (Fig. 9)

以上は、初回再発のみによる非再発率の解析であったが、つぎに複数回の再発を含めて、全観察期間における再発回数について検討してみる。

観察期間が2年に満たない症例は前述のごとく欠測部分に既知データより推定した値を代入し、そのうえで再発回数の分散分析を実施した。このさい、再発を推定するため、観察を3カ月ごとに区分し、全期間平均の区間再発回数を算出して分散分析を実施した。

#### i) 症例背景要因別の再発回数の検討 (Fig. 9)

Fig. 9 にみられるように、全症例を対象に bleomycin 単独群と bleomycin+Bestatin 併用群との治療効果を比較してみたところ、併用群のほうが再発回数はやや低いという傾向は認められたが統計学的な有意差はなかった。また、性別、腫瘍の大きさ、深達度

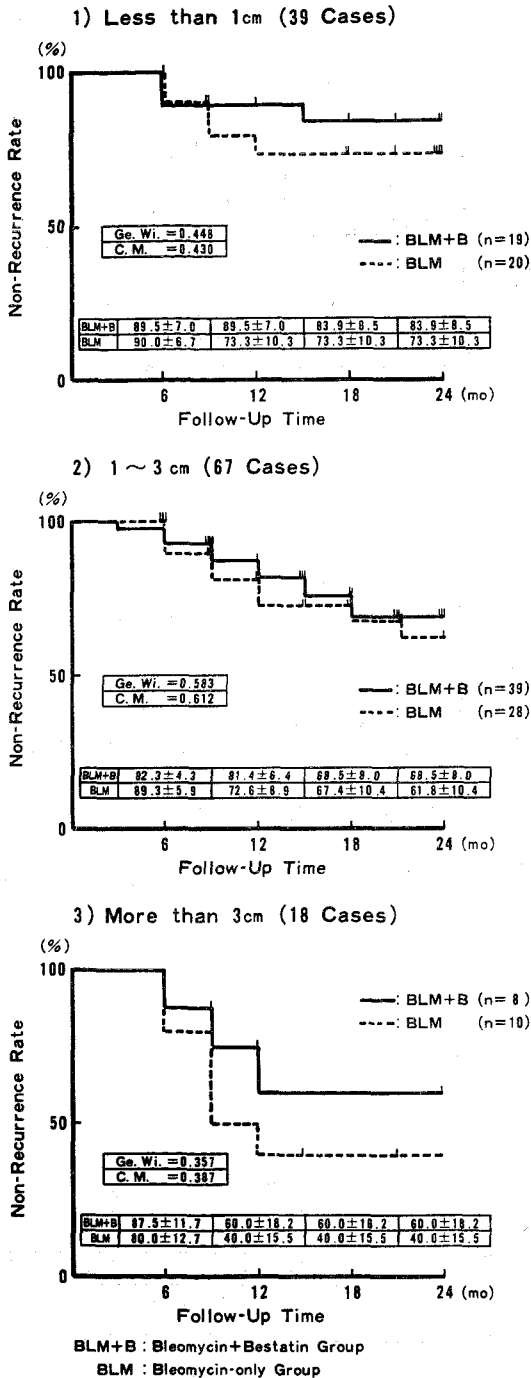


Fig. 7. Non-recurrence rate as function of size of tumor

などの背景要因についても同様に要因間で有意差はなかったが、再発回数にある程度の影響をもつことは示されている。しかし腫瘍の数および異型度では要因間

で再発回数にはっきりとした有意差が認められている。

ii) 各要因別の再発回数への薬剤の影響 (Fig. 10)

Fig. 9 をさらに細かな要因に分けてそれぞれの治療群別の再発回数を算出してみると Fig. 10 のごとくなる。

《深達度 (pT)》に関しては、bleomycin 単独群で深達度が増すにつれ再発回数が急上昇しているのに、bleomycin+Bestatin 併用群でその上昇が抑制されている。

《異型度》に関しては、bleomycin 単独群にみられる G3 での高い再発回数が、併用群では強く抑制されており、両治療群間に有意の差が認められた ( $P < 0.1$ )。

《腫瘍数》に関しては、単発群において Bestatin 併用が有意に再発を抑制していることが認められた ( $P < 0.1$ )。

なお、このような単発群および G3 群において、両治療群間に再発抑制効果で有意の差 ( $P < 0.1$ ) が出ているという所見は、初回再発での検討結果とほぼ軌を一にする成績と言える。

iii) 期間別再発回数の検討 (Fig. 11)

全症例の平均再発回数は 0.078 回/3 カ月/人であるが、治療群別にみると bleomycin+Bestatin 併用群の推定再発回数は 0.071 回/3 カ月/人であり、bleomycin 単独群は 0.085 回/3 カ月/人となる。bleomycin+Bestatin 併用群のほうが bleomycin 単独群に比し、3 カ月当たりの再発回数が平均 16.5% 低いという結果が得られた。注目すべきことは、この再発回数の差が治療 1 年目の再発の差によることである。

すなわち bleomycin 単独群の再発回数が初めの 1 年で非常に高いのに、2 年目になると bleomycin+Bestatin 併用群とほぼ同じになっている。癌化傾向の強い細胞群は 1 年以内にはやばやと癌化し、腫瘍形成に至るためと考えられる。

ところが、bleomycin+Bestatin 併用群では始めから再発回数は低く抑えられており、全期間を通じて (10~12 カ月の区間で 0.048 回とやや低かったが)、ほぼ平均した再発回数で経過していた。これは Bestatin 併用が bleomycin のみでは抑えきれなかった 1 年以内にみられた癌化傾向の強い細胞群の癌化を十分抑えることができたと考えられるような所見である。

そこで初めの 1 年間のみの再発回数の平均をとってみると bleomycin 単独群 0.106 に対し bleomycin+Bestatin 併用群 0.062 であり Fig. 11 右下に示すごとく、分散分析によると 1 年以内での両薬剤群間の再発回数に  $P < 0.05$  で有意差が認められている。

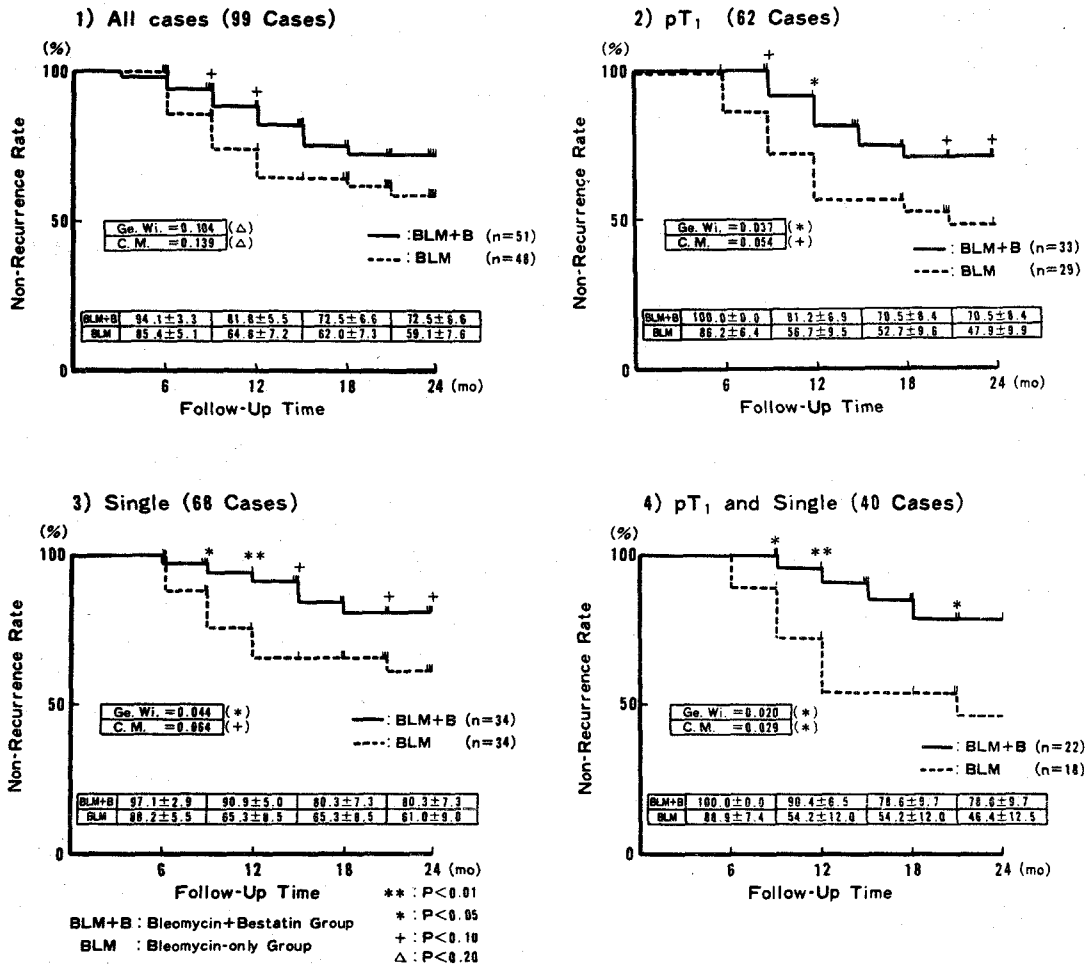


Fig. 8. Non-recurrence rate for papillary pedunculated tumors

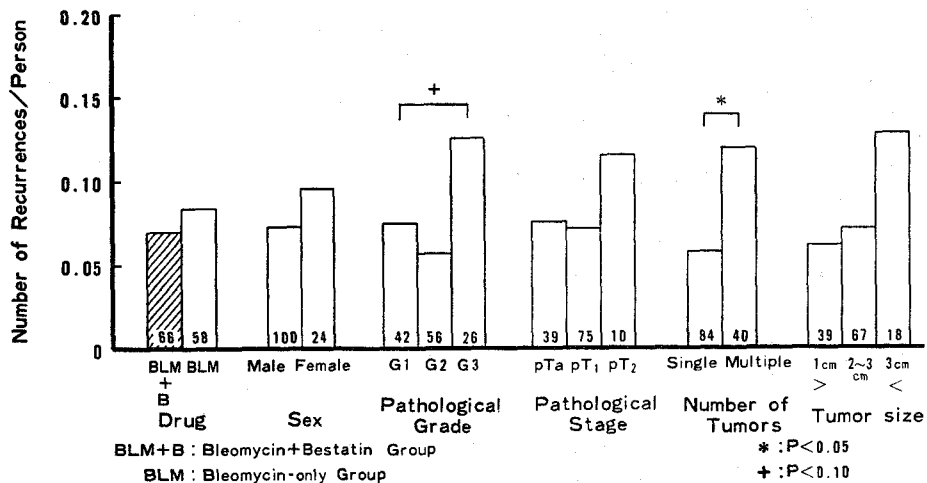


Fig. 9. Frequency of recurrence as function of various background factors (all cases; 2-year follow-up)

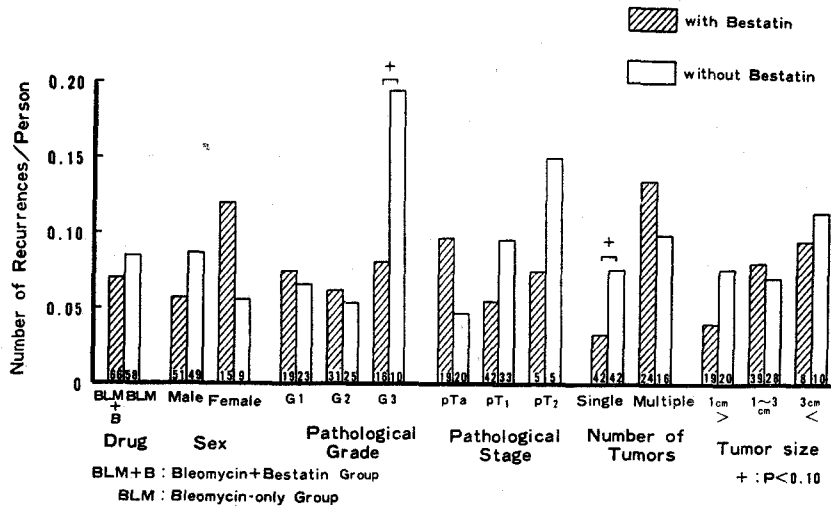


Fig. 10. Effect of drug on frequency of recurrence as function of various background factors (all cases; 2-year follow-up)

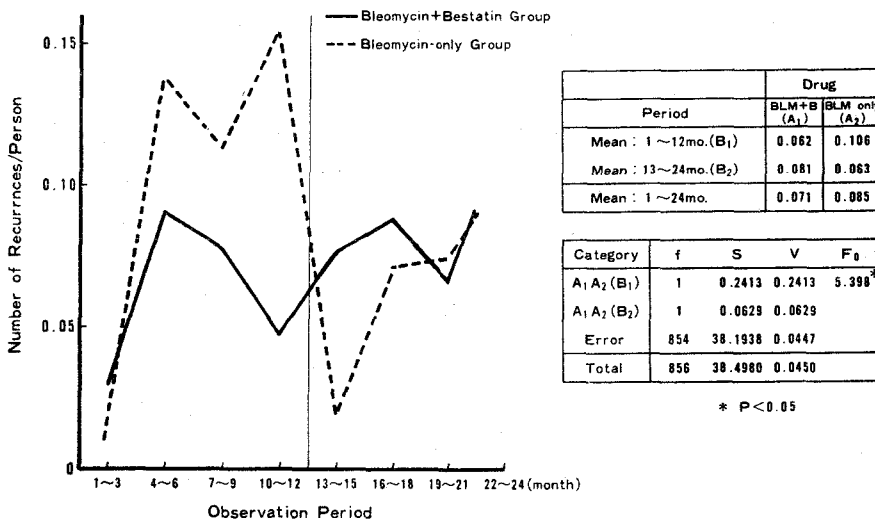


Fig. 11. Frequency of recurrence during each 3-month observation period

また、この点をさらにあきらかにするために、Table 4 のような分散分析をおこなってみた。すなわち、再発回数を観察期間を3カ月間隔ごとに算出し、それを全期間にわたって一括に検討する場合と1年目、2年目に別々にプールして検討する場合とに分け、薬剤と各期間とを再発要因として分散分析を試みた。その結果は、再発は観察期間を1年と2年とに分けて検討した場合において、(期間×薬剤)が  $P < 0.03$  で有意となり、薬剤効果が期間の影響を強く受けていることがあきらかとなった。

以上の所見から考えて、観察期間1年分のデータに

限定して治療期間以外の再発に関与すると考えられる各種背景要因につき、その再発寄与度の分散分析をおこなってみた。

Fig. 12 および13に示されるごとく、Fig. 9 および10に比して両薬剤間の差が全体としてより著明になっている。2年間まとめた観察では差が出なかった両治療群間に、上述のような  $P < 0.2$  ながら有意の傾向が出たばかりでなく、Fig. 13 にみられるように単発や G3 の他に pT1 でも Bestatin 併用群に再発抑制効果が強く出ている。

iv) 乳頭状有茎腫瘍例での再発回数検討 (Fig. 14,

Table 4. Results of "Analysis of Variance" of frequency of tumor recurrence as function of time period

Category	f	S	V	F <sub>0</sub>	
Drug	1	0.0437	0.0437	0.282	P=0.5963
Error	122	18.9038	0.1540		
Period	7	0.7662	0.1095	2.45	P=0.01721
Period×Drug	7	0.5390	0.0770	1.72	P=0.10086
Period'	1	0.0674	0.0674	1.51	P=0.21954
Period'×Drug	1	0.2368	0.2368	5.28	P=0.02184
Others	12	1.0010	0.0834	1.87	P=0.03451
Error	854	38.1938	0.0447		
Total	991	58.4466			

Drug : at 2 levels of BLM, BLM+Bestatin

Time Period : at 8 levels of every 3 mo. through 24th month

Time Period' : at 2 levels of every 3 mo. through 1st to 12th month and 13rd to 24th month

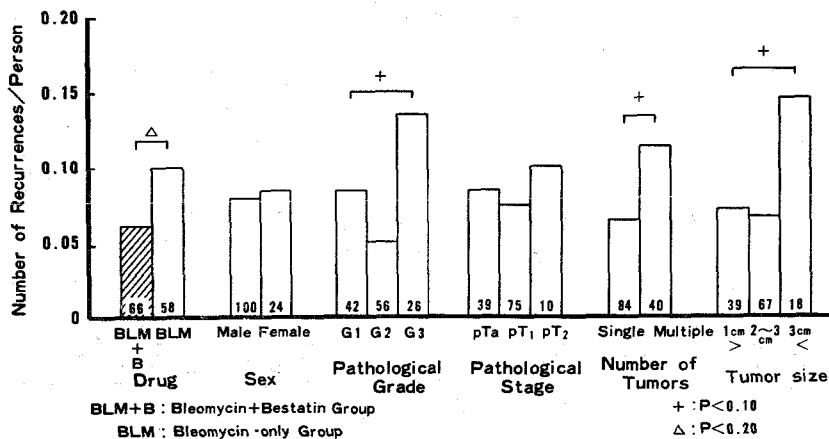


Fig. 12. Frequency of recurrence as function of various background factors (all cases; 1-year follow-up)

15)

つぎに、初回再発での検討で全腫瘍群より乳頭状有茎腫瘍例に限ったほうが、両治療群で差が出ていたので、この再発回数に関する分散分析でも、その乳頭状有茎腫瘍症例で、しかも観察期間1年の成績についての検討してみた。

Fig. 14 にみるように、各種要因において、それが強いほど再発回数が高くなるという所見が、全腫瘍の場合 (Fig. 12) より、より明確に、しかも統計学的有意差となってみられるようになっている。

また Fig. 15 に示すごとく、全腫瘍での検討にみられていた、単発、pT1, G3 の群の他に、腫瘍の大きさ1 cm 以下、G1 の群でも、Bestatin 併用群の

再発回数が有意に低いという所見となっている。

以上の成績をまとめて考えると、bleomycin+Bestatin 併用群が単に初回再発までの期間を延長するだけでなく、観察期間中、ことに初めの1年間における再発回数に対しても、bleomycin 膀胱注入療法にBestatin を併用することが相加的に予防効果を高めているという所見になっている。

e) 多変量解析法による再発要因の検討 (多変量解析) (Fig. 16, 17)

以上の検討により、背景因子である①異型度、②深達度、③腫瘍数および④大きさがTUR後の再発に影響を与える要因と考えられる。また、⑤薬剤 (Bestatin 投与の有無) も再発回数に影響をあたえてい

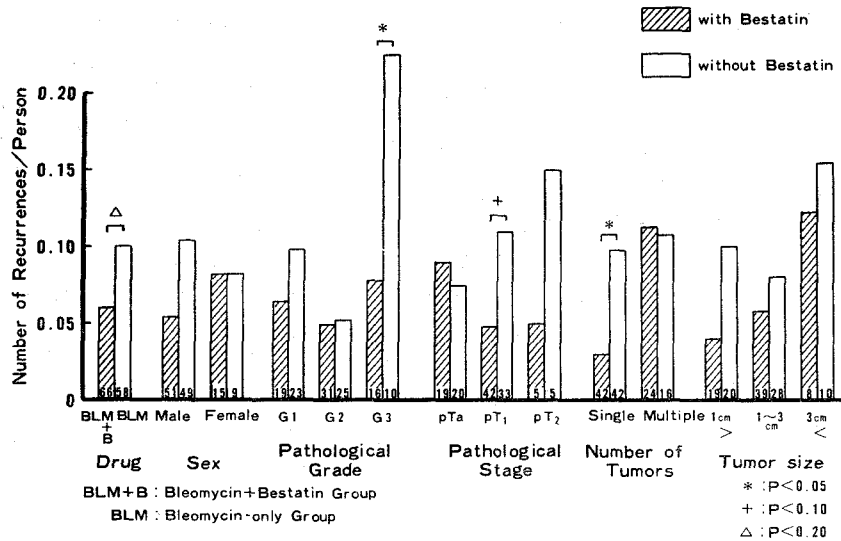


Fig. 13. Effect of drug on frequency of recurrence as function of various background factors (all cases; 1-year follow-up)

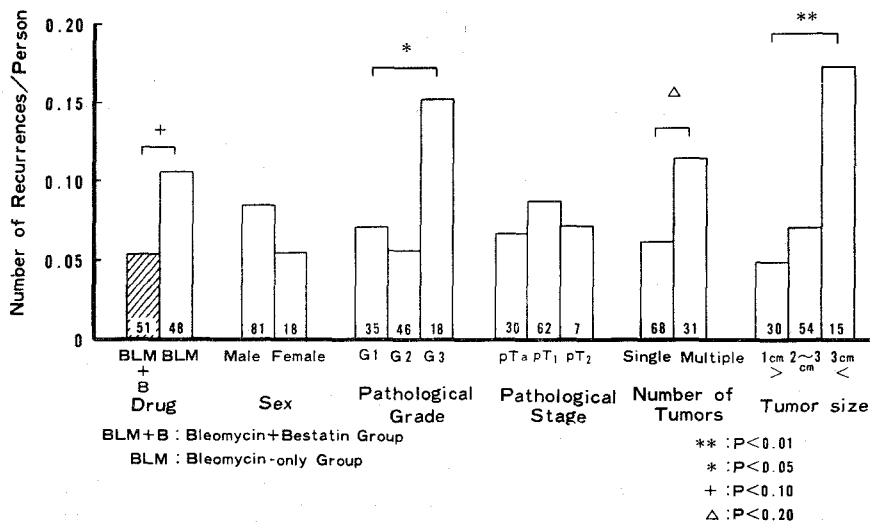


Fig. 14 Frequency of recurrence as function of various background factors (papillary pedunculated tumor cases; 1-year follow-up)

るというデータとなった。そこで、それら5つの要因の再発回数に与える影響の程度を「数量化理論Ⅰ類」に基づく多変量解析法により検討してみた。

Fig. 16に示すように、再発回数と各要因との偏相関係数は、つぎのようになる。腫瘍数 0.213 ( $P < 0.05$ )、異型度 0.168 ( $P < 0.10$ )、腫瘍の大きさ 0.124 ( $P < 0.20$ ) 性別 0.081、薬剤 0.077、深達度 0.035。

この順序で各要因がTUR後の再発回数に關与す

ることが示された。この成績は、Bestatinの併用は再発に対して抑制的に働く傾向があることを示唆していた。また、逆に腫瘍数の多いこと、異型度が高いこと、さらに腫瘍の大きさが大きいことなどが再発を促進していることがわかる。

この検討でも、前項と同様、両治療群間で再発回数の差の大きく出ている観察期間1年間のデータに限定して検討してみたのがFig. 17である。



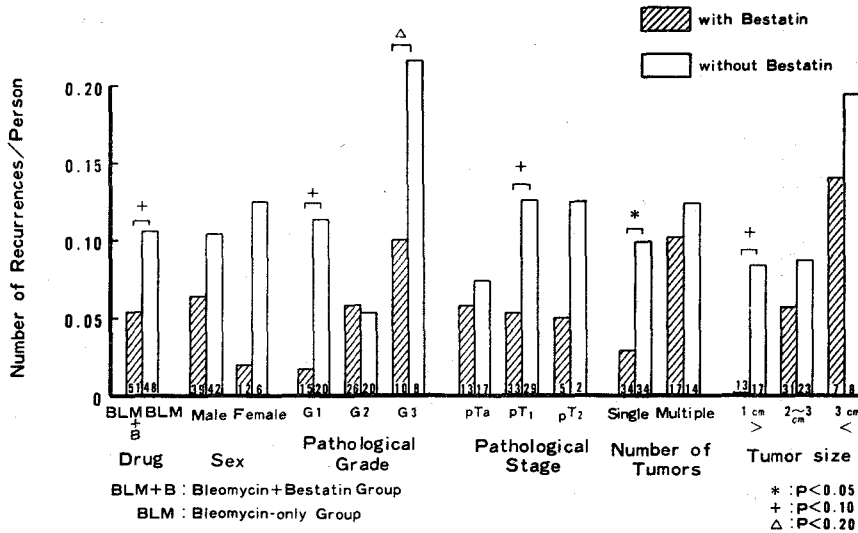


Fig. 15. Effect of drug on frequency of recurrence as function of various background factors (papillary pedunculated tumor cases; 1-year follow-up)
















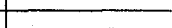


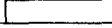


Factor	Category	Number	Weight	4030201001023304050	Range	Partial coefficient	0.050.100.150.200.25
Drug	BLM+B	66	-7.693		16.448	0.077	
	BLM	58	8.755				
Sex	Male	100	-4.337		22.406	0.081	
	Female	24	18.070				
Pathological Grade	G1	42	-4.337		48.359	0.168 +	
	G2	56	-13.112				
	G3	26	35.247				
Pathological Stage	pTa	39	-5.682		8.586	0.035	
	pT1	75	-2.904				
	pT2	10	0.378				
Number of Tumors	Single	84	-15.849		49.133	0.213 *	
	Multiple	40	33.283				
Tumor Size	1 cm >	39	-5.049		38.014	0.124 Δ	
	1 ~ 3 cm	67	-2.904				
	3 cm <	18	32.280				
Multiple correlation coefficient R		0.3199	BLM+B : Bleomycin+Bestatin Group				
Contribution rate p		0.1023	BLM : Bleomycin-only Group				
Significance of R		P=0.1778	* : P<0.05 + : P<0.10 Δ : P<0.20				

Fig. 16. Multivariate analysis of effect of background factors on recurrence (all cases; 2-year follow-up)

観察期間1年での各要因と再発回数との偏相関係数は、異型度0.196 ( $P < 0.10$ )、腫瘍数0.168 ( $P < 0.10$ )、腫瘍の大きさ0.158 ( $P < 0.10$ )、薬剤0.148 ( $P < 0.20$ )、深達度0.065、性別0.040であった。

やはり薬剤の偏相関係数が0.077から0.148となり、 $P < 0.20$  ながら有意に近くなっている。さらに、異型度、腫瘍数の他腫瘍の大きさも有意の再発関与要因と

なっていることが示されている。

#### g) 免疫パラメーターの変動

Bestatin の非特異的免疫能に与える効果を PPD 皮内反応、リンパ球数、T cell、B cell を指標として検討したが、Fig. 18 にみられるように各時点で有意の上昇を認めることはできなかった。

#### h) 副作用

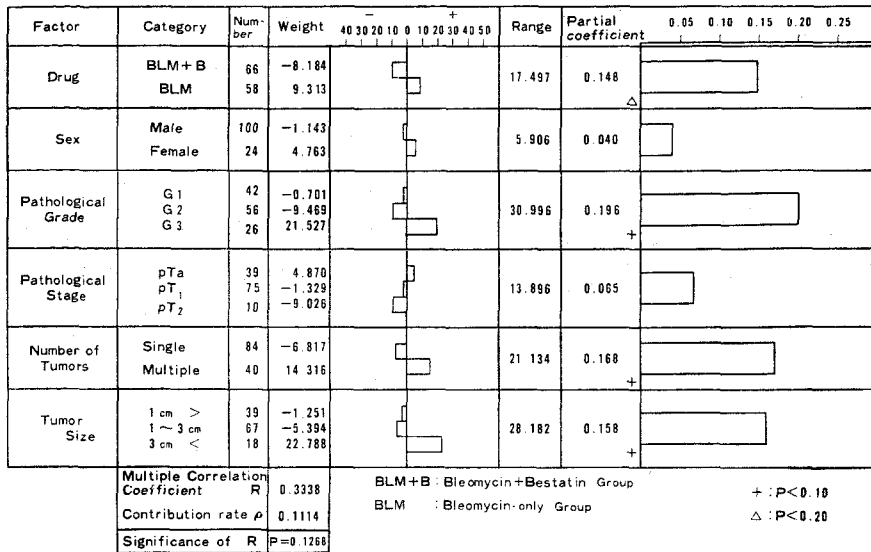


Fig. 17. Multivariate analysis of effects of background factors on recurrence (all cases; 1-year follow-up)

#### i) Bestatin の副作用

Bestatin による副作用を登録症例 72 例（効果判定不能例を含む）について検討したが、自覚的に副作用と認められた症例はなかった。

#### ii) Bleomycin 膀胱内注入による副作用

Bleomycin 膀胱内注入によると思われる副作用は 5 例に認められ、その発現率は 4.0% であった。5 例中 3 例は、膀胱刺激症状を示したものであり、おのおの連続膀胱注 15 回、7 回、15 回実施後に副作用発現と主治医より判断され、注入を中止した症例である。それらの刺激症状は bleomycin そのものより、カテーテル操作または溶解液の pH が 6.2 であることによる刺激ではないかと推定される。

他の 2 例は発熱例で、注入後翌日より発熱し連続投与 3 日間で中止したのが 1 例、膀胱内注入後翌日発熱した急性前立腺炎と診断されたものが 1 例であった。

以上 5 例のうち bleomycin の膀胱内注入を中止した例は 4 例であった。

#### i) 臨床検査値への影響

登録症例 146 例（効果判定不能例を含む）の臨床検査値について検討した。各検査項目について治療開始前と各検査時期の群内比較および群間比較をおこなった。その結果、bleomycin の単独群はほとんど正常であったが、Bestatin 併用群において赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットにおおの正常範囲での若干の上昇傾向がみられたが、Bestatin に起因する異

常とは認められなかった。白血球、リンパ球は TUR 後に変動を認めたが、その後は Bestatin 併用群に大きな変化は認められなかった。

## 考 察

表在性膀胱癌の治療は、現在 TUR が主流であるが、TUR 後もしばしば再発し、しかもそれが繰り返して起こることが、臨床上的大きな問題点となっている。再発予防処置をおこなわなかった場合の非再発率は、諸家の報告をまとめると Table 5 のごとく、かなり高頻度になっている<sup>10-15)</sup>。ただこれら報告症例の中には、初回治療例のみならず既治療例も含まれているし、また膀胱腫瘍組織の stage もかなりまちまちであるため、われわれの今回の検討症例のごとく初回治療でしかも stage が TUR-resectable pT2 以下という条件の群と比較することは、必ずしも適当とは言えない。しかし、TUR 後無処置の初回治療群での再発率は、およそ 1 年目で 60~70%、2 年目で 50~60% 程度と推定される。そのような表在性膀胱腫瘍に、TUR 施行後なんらかの再発予防治療をおこなうことは、すでに泌尿器科臨床大勢を占める治療方針となりつつあると言ってよい。ただ、その抗癌剤などの膀胱効果は必ずしも評価が一定していない。その成績も、報告者により対象症例の条件がまちまちで、相互の正確な比較は難しい。

Table 5 に種々の報告をまとめてあるが、その中

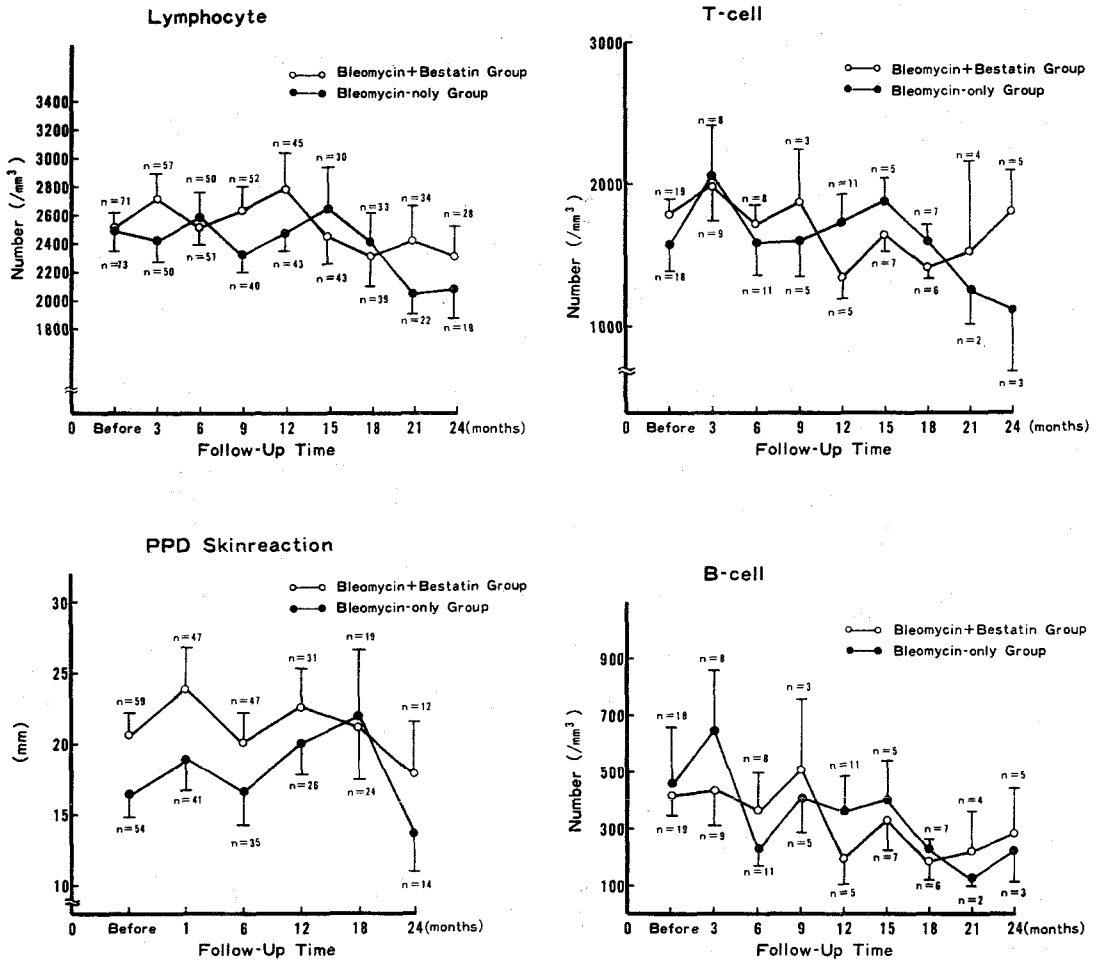


Fig. 18. Changes in various immunological parameters during therapy

では TUR 後に MMC および cytosine arabinoside の併用注入をおこなった Omoto の報告がかなり良い成績を示している<sup>6,16-18)</sup>。

今回のわれわれの検討では、抗癌剤としては局所刺激の比較的少ない bleomycin を選び、合わせてその作用を増強する目的で新しい BRM である Bestatin の併用も試みてみた。

Bleomycin を膀胱内に注入したときの吸収動態を検討したが、bleomycin は膀胱粘膜にかなり高濃度に浸透するが、血中濃度はきわめて低いという結果であった。この投与法で全身的副作用を起こす危険性が少なく、しかも抗癌作用の期待できる程の高い局所濃度が得られることが示された。その bleomycin の膀胱内注入療法のみでの12カ月目、18カ月目、24カ月目の非再発率は、Kaplan-Meier 法にてそれぞれ67%、64%、62%であり、Table 5 にまとめた mitomycin-

c や adriamycin などの薬剤の効果とほぼ同程度の成績となっている。

Immunomodulator である Bestatin を併用した場合の効果は Bestatin 併用群の12カ月目および24カ月目の非再発率がそれぞれ Kaplan-Meier 法にて81%、82%であるのに対し、bleomycin 単独群では、67%、62%と、Bestatin 併用の有用性が認められていた。

この併用群での成績は、Table 5 に示した Omoto らの TUR 後 MMC, cytosine arabinoside 注入によって得られた成績に匹敵するものである。MMC などに比して副作用がいちじるしく少ない薬剤で、このような成績を得たことは臨床上意義のあることと考えている。

ところで、表在性膀胱癌の再発には、異型度、深達度、腫瘍の数、大きさなどの背景要因が大きく影響を

Table 5. Results of clinical study on bladder cancer

Reporters	Reference	Treatment	Pathological Stage	Non-Recurrence Rate(%)	
				1 Year	2 Year
BCCGA *	Cancer Res. 37, 2907-2910, 1977	TUR	T <sub>1</sub>	67	—
Saito et al.	Jap. J. Urol. 69, 373-380, 1978	TUR	0~B <sub>1</sub>	—	61
Takayasu et al.	Jap. J. Urol. 69, 669-678, 1978	TUR	T <sub>1</sub>	76	—
Loening et al.	J. Urol. 123, 29-31, 1978	TUR	0~A	55	—
Maru et al.	Jap. J. Urol. 74, 798-807, 1983	TUR	pTa~pT <sub>1</sub>	70	67
** KUCUPRG	Nishi Nihon J. Urol. 36, 535-539, 1974	TUR	pTa~pT <sub>3</sub>	68.5	42.7 (3 Years)
	Nishi Nihon J. Urol. 42, 19-28, 1980	TUR+Mitomycin C		72	58
		TUR+ Mitomycin C Cytosine Arabinoside	pTa~pT <sub>3</sub>	68	57
	Cancer Chemother. Pharmacol. 11(suppl.), 79-82, 1983	TUR+Adriamycin	Ta~T <sub>1</sub>	69.9	56.6
Nijima et al.		TUR+Mitomycin C		66.6	42.4
Tokunaga et al.	Acta Urol. Jpn. 26, 229-238, 1980	TUR+Cytosine Arabinoside	T <sub>1</sub>	78.8	66.8
Omoto et al.	Urology 20, 510-514, 1982	TUR+ Mitomycin C Cytosine Arabinoside	pTa~pT <sub>1</sub>	83.3	68.3
Kumamoto et al.	—	TUR+Bleomycin		65.9	60.8
		TUR+ Bleomycin Bestatin	pTa~pT <sub>2</sub>	81.1	71.7

\* : Bladder Cancer Chemotherapy Group A

\*\* : Kyushu University Cooperative Urological and Pathological Research Group

もつと考えられている<sup>19)</sup>。そこで、それらの要因別に非再発率を検討してみた。

腫瘍の数、大きさ、腫瘍組織の深達度、異型度どれをとっても、分散分析および多変量解析の結果では、統計学的な有意水準は異なるが、それら所見が悪いほど再発度が高いことが示されている。

その再発傾向を、再発予防に服用した薬剤がどの程度抑えうるかが興味あるところである。今回のわれわれの検討ではTURのみのデータがないので、Bestatin併用がbleomycin単独に比べて、それら要因による再発傾向をどの程度おさえるのかのみを検討してみた。

《異型度》ではG3において、Bestatinの効果は初回非再発率(Kaplan-Meier法)、再発回数(分散分析法)での解析で有意に出ることが証明されている。また、《深達度》では、pT1症例での初回非再発率および再発回数の検討で、Bestatin併用群の成績が、bleomycin単独群のそれを有意にうわまわる傾向を認めている。pT2でも症例が少ないので有意差はみられていないが、Bestatinの抑制効果があるようにみえる成績である。

また、《腫瘍数》では単発症例において、Bestatin

併用群の初回非再発率が有意に高くまた、再発回数が有意に低いことが、証明されている。

これらの知見を、さらに表在性膀胱癌としてもっとも頻度の高い乳頭状有茎腫瘍99例に限定して検討したところ、Bestatin併用の効果がより顕著に認められていた。

以上のごとく、初回非再発率(Kaplan-Meier法およびLife table法)と観察期間中の再発回数(分散分析法)を統計学的方法を用いて分析検討したところ、bleomycin膀胱内注入療法にBestatin投与を併用することが、bleomycin単独膀胱内注入療法のみによる表在性膀胱癌再発抑制傾向をより強化することがあきらかになった。

ことに浸潤性癌となる頻度の高いG3症例群で、Bestatin併用による再発の抑制効果が有意に高いことが認められたことは、臨床に注目すべき所見と考えている。今後の長期間にわたる検討が望まれるところである。

Bestatin併用がbleomycin膀胱による効果を増強するさい、腫瘍の大きさが1cm以下、単発、pT1, resectable pT2およびG3, という全体的な悪性度判定からいうと中等度悪性のもので有意に効果が出て

いる点が注目されることである。すなわち軽度すぎもせず、悪性すぎもしない腫瘍群で効果が出るというところに、この薬剤の immunomodulator としての臨床的意義とその限界があると言えよう。

今回の検討で、Bestatin がなんらかの免疫能を介して bleomycin の表在性膀胱癌再発抑制作用を増加していることが示された。Bestatin はマクロファージ、リンパ球の膜表面に存在するアミノペプチダーゼ B、ロイシンアミノペプチダーゼと結合することにより、これらの免疫担当細胞の作用を修飾すると考えられている<sup>20)</sup>。そして動物実験では、遅延型過敏反応あるいは抗体産生に対する増強作用、抗癌剤との併用による腫瘍増殖抑制効果などが報告されている<sup>21-23)</sup>。また臨床例での検討で、正常リンパ球の機能低下阻止作用、Helper T 細胞機能増強作用、NK 細胞活性の増強作用などが報告されている<sup>24-26)</sup>。

今回の臨床試験では、免疫パラメーターとしてのリンパ球数、T、B 細胞数、PPD 皮内反応を取り上げ検討したが、bleomycin+Bestatin 併用群と bleomycin 単独群との間には差を認めなかった。このことは、これらのパラメーターのみでは Bestatin の作用を十分に捕えることが困難であることを示唆している。また、今回の臨床試験の対象が、表在性癌であるため、進行癌の症例とは異なり癌の全身状態への影響がまだほとんど出ていないため免疫パラメーターに正常範囲の変動のみに止まったものと解釈できよう。いずれにしろこの点に関しては、今後の検討が必要と思われる。

さてこのような膀胱癌に対する免疫療法は、これまで主として浸潤癌ないしは転移性癌を対象にした報告が多く、表在性膀胱癌を対象に、その再発予防効果を報告した例は比較的少ない。Shapiro<sup>27)</sup> らの報告では、これまでに表在性膀胱癌の再発予防に対して検討されているのは、BCG 膀胱内注入療法（一部の報告では皮内投与も併用）、Levamisole, polyinosinic acid and polycytidylic acid, Keyholelimpet hemocyanin で、この中で現在有効性が確認されているのは BCG のみであるとされている。

BCG の膀胱内注入療法（皮内投与併用）を再発予防に用いた Lamm ら<sup>28)</sup>の報告では、BCG の投与を受けた症例の再発までの期間が平均29カ月であったのに対し、対照群のそれが平均16カ月であり、BCG の有効性を認めたとしている。また、Brosman<sup>29)</sup>も、BCG 膀胱内注入療法（皮内投与併用）と thiotepa 膀胱内注入療法と比較し治療後2年以内の再発が前者では認められなかったのに対し、後者ではそれ

は40%であったとして、BCG 膀胱内注入療法の有効性を報告している。

このように BRM の種類、投与方法によっては、表在性癌に対してもその有効性が認められることは上述の BCG 療法からもあきらかである。したがって、今回われわれが得た Bestatin の表在性膀胱癌に対する再発予防効果を示唆する結果は、今後の臨床試験をさらにすすめる根拠となるものと思われる。

最後に146例における副作用の検討では、Bestatin 投与による自他覚的副作用はまったく認められなかった。2年間の投与期間でも安全に投与しようと考えられる。このことは、先に述べた BCG の膀胱内注入療法における副作用が無視できない程度であることを考えると、注目すべき点である。

つぎに、bleomycin 膀胱内注入療法に関して出現した副作用は5例（4%）に認められた。このうち急性前立腺炎と診断された例は、bleomycin そのものによるよりは、膀胱内注入にさいしてのカテーテル操作に起因する可能性が大きいと考えられた。結局、副作用出現後に臨床試験を中止した症例は4例のみであり、これらの症例においても、萎縮膀胱などの重篤な副作用は出現しなかった。さらに骨髄抑制など重篤な副作用は認められなかった。このことはさきの動物での基礎的検討結果からも当然予想されたところであるが、このように bleomycin 膀胱内注入および Bestatin 投与がほとんど副作用を有していないことは、表在性膀胱癌の再発予防治療が長期にわたることを考えれば、臨床上きわめて有利な点であるといえよう。

## ま と め

### 1) 研究の目的と方法

表在性膀胱癌は TUR で切除可能であるが、また再発も起こしやすい。その予防のため種々な試みがなされているが、いまだ副作用も少なく十分な効果を得たものはない。そこでわれわれもその試みのひとつとして局所刺激の少ない bleomycin 膀胱注の再発予防効果を検討するとともに、最近開発された immunomodulator, Bestatin の併用効果も検討した。

再発予防のための膀胱内注入剤として bleomycin を選択したのは、ビーグル犬による実験的検討で、膀胱注3時間後の膀胱壁内に用量の静注投与した場合の約4倍の濃度（2.08  $\mu\text{g}$  力価/g）を得られたこと、しかもその濃度が臨床効果が期待しうる高さのものであった。

無作為割付により、bleomycin 膀胱内注入（1回60 mg）単独群および bleomycin+Bestatin（60 mg

/日)併用群に分け、最長2年間 follow-up し、それぞれの再発予防効果につき比較試験を施行した。検討可能症例は bleomycin 単独群 58 例、bleomycin+Bestatin 併用群 66 例で、平均 follow-up 期間はそれぞれ  $550 \pm 209$  日、 $584.9 \pm 184.7$  日であった。

## 2) 初回再発に関する Kaplan-Meier 法および Life table 法による検討

上述の2つの治療群につき、経時的非再発率を Kaplan Meier 法および Life Table 法で算出し、統計的解析をおこなった。

Bleomycin 膀胱単独群でも、adriamycin や mitomycin-c 膀胱での再発抑制率に近い成績を得たが、それに Bestatin を併用した群ではより再発予防効果が高かった。すなわち bleomycin+Bestatin 併用群では、9カ月および12カ月目で bleomycin 単独群に比して Greenwood 法による区間検定で、 $P=0.09$ 、 $P=0.08$  と有意に非再発率が高かった。しかし2年間の全非再発率曲線においては  $P=0.179$  有意差は出なかった。ただ、対象を乳頭状有茎腫瘍に限定すると、その非再発率曲線での差は、( $P=0.104$ )となり、ほぼ有意の差になることが確かめられた。

さらに検討症例を各種の腫瘍因子に層別して、両治療群間での再発予防効果を検討したところ、つぎのような所見が得られた。

(異型度別)では G1, G2 では両治療群間に差はなかったが、G3 において bleomycin+Bestatin 併用群では非再発率が高かった。(Cox. Man. 法:  $P=0.108$ , Gen. Wil. 法:  $P=0.118$ )

(腫瘍の深達度別)では pT1 において、bleomycin+Bestatin 併用群が  $P<0.1$  の有意水準で非再発率が高かった。

(腫瘍数別)では単発例群の、bleomycin+Bestatin 併用群で有意に ( $P<0.05$ ) 再発抑制がみられた。

(腫瘍の大きさ別)では、統計学的有意差は認められなかった。

## 3) 再発回数に関する分散分析法による検討

以上の所見を確認するため、別の立場からの統計学的解析法も試みた。

2年間の観察期間をさらに細かく3カ月区間別に分けて再発回数を検討してみた。観察1年以内においては、bleomycin+Bestatin 併用群が bleomycin 単独群に比して、統計学的には  $P<0.05$  で有意に再発回数が高くなっていた。再発するとすれば1年以内が多いものを Bestatin 併用がその高再発傾向を抑制したと解釈している。

そこで再発回数の両治療群間での差が大きい観察1

年以内の成績について、各腫瘍因子別に再発抑制効果の差を検討した。単発群 ( $P<0.05$ )、pT1 群 ( $P<0.1$ ) および G3 群 ( $P<0.05$ ) それぞれにおいて、bleomycin+Bestatin 併用のほうが有意に再発抑制効果が高いという成績が得られている。また、pT2 は症例数が少なく統計学的有意差は出ていないが、やはり併用群の再発回数は低くなっていた。

## 4) 再発要因に関する多変量解析による検討

観察1年間の資料について多変量解析による偏相関係数を求めた。腫瘍数別 ( $P<0.1$ )、異型度別 ( $P<0.1$ )、大きさ別 ( $P<0.1$ ) および使用薬剤別 ( $P<0.2$ ) がそれぞれ再発に寄与しているという知見となっている。

これは種々の腫瘍背景とともに使用薬剤の違いもある程度再発に影響を与えていることを示唆している所見と考える。すなわちこの統計学的解析においても Bestatin の再発抑制傾向が観察1年の期間で一応認められているわけである。

## 5) 使用薬剤による副作用

Bleomycin による副作用と思われる所見は症例の4% (5例/124例)に認められた。そのうち3例にみられた膀胱刺激症状は、bleomycin そのものより、カテーテル操作または、溶解液の pH (6.2) によると考えられる。

Bestatin による副作用は、自覚的に認められなかった。また臨床検査、ことに免疫パラメータについて検討したが、とくに Bestatin 使用によると考えられる変化は検出できなかった。

## 6) 総括

以上の3種統計学的解析結果を総括すると、つぎのごとくである。

Bleomycin 膀胱内注入のみによっても、他報告にみられる adriamycin, mitomycin c の効果に劣らない再発予防効果が認められたが、それに、immunomodulator である Bestatin を併用することが、その効果をより有意に高めるという成績になった。ことに、治療開始1年以内において、Bestatin の併用効果がより明確に現われた。

なお、総合的に見て悪性度が中等程度の表在性膀胱腫瘍(たとえば、乳頭状有茎、単発、pT1, pT2, G3)において、とくに再発予防効果が高かった。

これらは、治療学上きわめて示唆に富んだ所見と考えている。

本治療研究実施にあたり、東京大学名誉教授、市川篤二先生および微生物化学研究所所長、梅沢浜夫先生に御教授、御

指導をいただきました。稿を終えるにあたり深く感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Soloway MS, Murphy WM, Rao MK and Cox CE: Several multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* **120**: 57~59, 1978
- 2) Murphy WM, Nagy GK, Rao MK, Soloway MS, Pariga GC and Cox CE: "Normal" Urothelium in patients with bladder cancer. *Cancer* **44**: 1050~1058, 1979
- 3) Soloway MS and Masters S: Urothelial susceptibility to tumor cell implantation-Influence of cauterization. *Cancer* **46**: 1158~1163, 1980
- 4) Lam BL: Intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. In: Tortti FM (Ed.), *Urologic Cancer: Chemotherapeutic Principles and Management. Recent Results in Cancer Res* **85**: 3~36, 1983
- 5) Bracken RB, Johnson DE, Rodriguez L, Samuels ML and Ayala A: Treatment of multiple superficial tumors of bladder with intravesical bleomycin. *Urology* **9**: 161~163, 1977
- 6) 九州泌尿器科共同研究会: Cytosine Arabinoside, Mitomycin-C 併用膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. *西日泌尿* **42**: 19~28, 1980
- 7) Umezawa H: Small molecular microbial products enhancing immune response. *Antibiotics Chemother* **24**: 9~178, 1978
- 8) 田口玄一: 実験計画法, 上下, 丸善, 1958
- 9) 林知己夫: 数量化の方法. 東洋経済新報社, 1974
- 10) National Bladder Cancer Collaborative Group A: Surveillance, initial assesment, and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. *Cancer Res* **37**: 2907~2910, 1977
- 11) 斎藤 清・窪田吉信・高井修道: 膀胱腫瘍の保存的治療後の再発について. *日泌尿会誌* **69**: 373~380, 1978
- 12) 高安久雄・小川秋実・北川龍一・柿沢至恕・岸洋一・赤座英之・石田仁男: 膀胱腫瘍の治療成績. *日泌尿会誌* **69**: 669~678, 1978
- 13) Loening S, Narayna A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G and Culp D: Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* **123**: 29~31, 1980
- 14) 丸 彰夫・辻 一郎: 5年以上経過した表在性腫瘍症例の分析. *日泌尿会誌* **74**: 798~807, 1983
- 15) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. *西日泌尿* **35**: 535~539, 1974
- 16) Niiijima T, Koiso K, Akaza H and The Japanese Urological Cancer Research Group for adriamycin: Randomized clinical trial on chemoprophylaxis of recurrence in cases of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol* **11** (suppl): s. 79~s. 82, 1983
- 17) 徳永 毅・近藤 厚・斎藤 泰・中野信吾・原種利・天本太平・納富 寿・田中健嗣・松尾喜文・田崎 享・森 勝彦・高野真彦・坂口 浩・足立望太郎・岩崎昌太郎: キロサイド膀胱内注入による膀胱腫瘍再発防止効果. *泌尿紀要* **26**: 229~238, 1980
- 18) Omoto T, Masaki Z, Kano U, Morita I, Ariyoshi A, Ishizawa N and Momose S: Postoperative prophylactic intravesical instillation of Cytosine arabinoside and Mitomycin C in superficial bladder tumor. A Follow-up study. *Urology* **20**: 510~514, 1982
- 19) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable M, Corder MP, Haferman MD and Hawkims IR: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083~1086, 1983
- 20) 石塚雅章: 細胞表面酵素阻害物質の免疫応答への影響およびその制癌への応用. *癌と化学療法* **5** (増刊): 165~174, 1979
- 21) Umezawa H, Ishizuka M, Aoyagi T and Takeuchi T: Enhancement of delayed-type hypersensitivity by Bestatin inhibitor of aminopeptidase. *J Antibiotics* **29**: 858~859, 1976
- 22) Aoyagi T, Ishizuka M, Takeuchi T and Umezawa H: Enzyme inhibitors in relation to cancer therapy. *Jap J Antibiotics* **30**: s. 121~s. 132, 1977

- 23) Umezawa H: Recent advances in bioactive microbial secondary metabolites. *Jap J Antibiotics* **30**: s.138~s.163, 1977
- 24) 山倉徹也・新保敏和・矢田純一：細胞表面酵素阻害物質のヒトリンパ球機能に与える影響 —Pokeweed mitogen 刺激によるヒト末梢血リンパ球からの免疫グロブリン産生におよぼす aminopeptidase 阻害物質 (Bestatin) の効果. *日癌治会誌* **15**: 32~38, 1980
- 25) 野間 剛・矢田純一・星 和夫・石井敏勤：担癌患者リンパ球機能に与えるベスタチン投与の効果について. *日癌治会誌* **16**: 453~459, 1981
- 26) Blomgren H: Bestatin, a new immunomodulator, in vitro and in vivo studies in man. In *J Immunopharmacol* **2**: 166, 1980
- 27) Shapiro A, Lad D, Catalona WJ and Ratliff TL: Immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* **128**: 891~894, 1982
- 28) Lam DL, Thor DE, Stogdill VD and Radwin HM: Bladder cancer immunotherapy. *J Urol* **128**: 931~935, 1982
- 29) Brosman SA: BCG in the management of superficial bladder cancer. *Urol* **22** (suppl): 82~87, 1984

(1985年 5 月 15 日迅速掲載受付)